HIV'le İnfekte Bireylerde Sifilis Koinfeksiyonunun Değerlendirilmesi

Evaluation of Syphilis Coinfection in HIV-Infected Individuals

Harika Öykü Dinç[1], Sena Alkan[2], Doğukan Özbey[3], Serhat Sirekbasan[4], Nesrin Gareayaghi[5], Merve Cihan[3], Seher Akkuş[3], Bilgül Mete[2], Fehmi Tabak[2], Hrisi Bahar-Tokman[3], Bekir Kocazeybek[3]

[1]Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[2]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[3]İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
[4]Çankırı Karatekin Üniversitesi, Eldivan Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, Çankırı, Türkiye
[5]İstanbul Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kan Merkezi, İstanbul, Türkiye

Özet

Amaç: Çalışmamızda Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında HIV ile infekte bireylerde sifilis koinfeksiyonu varlığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca sifilisin serolojik tanısı için aynı merkezde art arda kullanılan konvansiyonel ve ters algoritmalardan elde edilen veriler irdelenmiştir.
Yöntemler: Sifilis taramasında treponemal test olarak Syphilis ELISA IgG (Vircell S.L., Granada, İspanya), Elecsys® Syphilis (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) ve TPHA (Spinreact, Girona, İspanya); non-treponemal test olarak ise VDRL (Spinreact, Girona, İspanya) testi kullanılmıştır.
Bulgular: Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında HIV ile infekte 195 hastadan 21'inde serolojik sifilis testi pozitif olarak bulunmuştur. 21 hastanın 18'i sifilis tanısını HIV infeksiyonuyla aynı anda almış olup, HIV ile infekte diğer üç hasta ise izlem dönemleri sırasında sifilis tanısı almıştır. Sifilis koinfeksiyonu saptanan HIV ile infekte 21 olgunun beşi konvansiyonel tanı algoritması (Ocak 2014-Haziran 2016), 16 olgu ise ters tanı algoritması (Temmuz 2016-Aralık 2019) kullanılarak tanı almıştır.
Sonuçlar: Cinsel temas, HIV infeksiyonu ve sifilis için ortak bir bulaşma yolu olup, koinfeksiyon sıklığı yüksektir. Cinsel yolla bulaşan hastalıkların önlenmesi açısından, güncel tanı algoritmalarına uyulmasının yanı sıra HIV ile infekte bireylerin sifilis yönünden, *Treponema pallidum* ile infekte bireylerin de HIV infeksiyonu yönünden taranması önemlidir.
Klimik Dergisi 2020; 33(3): 292-6.
Anahtar Sözcükler: *Treponema pallidum*, sifilis, HIV, algoritmalar.

Abstract

Objective: We aimed to evaluate the presence of syphilis coinfection in HIV-infected individuals between January 2014 and December 2019. In addition, the data obtained from traditional and reverse algorithms for serological diagnosis of syphilis used consecutively in the same center were examined.
Methods: Syphilis ELISA IgG (Vircell S.L., Granada, Spain), Elecsys® Syphilis (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) and TPHA (Spinreact, Girona, Spain) were used as treponemal tests in syphilis screening; VDRL (Spinreact, Girona, Spain) was used as a non-treponemal test.
Results: Between January 2014 and December 2019, 21 of the 195 HIV-infected patients were found positive serologically in terms of syphilis. In 18 of the 21 patients, syphilis was diagnosed with HIV infection simultaneously, and other three HIV-infected patients were diagnosed as syphilis during their follow-up periods. Traditional diagnostic algorithm (January 2014-June 2016) revealed five syphilis patients, and reverse diagnostic algorithm (July 2016-December 2019) disclosed 16 patients among 21 HIV-infected patients.
Conclusions: Sexual contact is a common transmission route for both HIV infection and syphilis, and the frequency of coinfection is high. Besides adherence to actual diagnostic algorithms, syphilis screening in HIV-infected individuals and HIV screening in *Treponema pallidum*-infected individuals, are important for prevention of sexually transmitted diseases.
Klimik Dergisi 2020; 33(3): 292-6.
Key Words: *Treponema pallidum*, syphilis, HIV, algorithms.

ORCID iDs of the authors: H.Ö.D. 0000-0003-3628-7392; S.A. 0000-0001-8421-1865; D.Ö. 0000-0002-0596-1551; S.S. 0000-0001-7967-3539; N.G. 0000-0002-0812-1128; M.C. 0000-0002-0075-051X; S.A. 0000-0002-9236-2062; B.M. 0000-0001-9091-6087; F.T. 0000-0001-8632-2825; H.B.T. 0000-0002-2205-5120; B.K. 0000-0003-1072-3846

Cite this article as: Dinç HÖ, Alkan S, Özbey D, *et al.* [Evaluation of syphilis coinfection in HIV-infected individuals]. *Klimik Derg.* 2020; 33(3): 292-6. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Harika Öykü Dinç, Bezmialem Vakıf Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Fatih, İstanbul, Türkiye
E-posta / E-mail: oykudinc@gmail.com
(Geliş / Received: 20 Haziran / June 2020; Kabul / Accepted: 30 Kasım / November 2020)
DOI: 10.5152/kd.2020.59

Giriş

Sifilis, *Treponema pallidum*'un neden olduğu sistemik bir infeksiyon hastalığıdır (1). *T. pallidum*'un kültürü yapılamadığından sifilis tanısında mikroskopik ve serolojik testler kullanılmaktadır. Spiroketler, şankrdan alınan örneklerin karanlık alan mikroskopisiyle görülebilir. Mikroskopide spiroketin görülmesi, sifilisin kesin göstergesi olarak kabul edilmektedir (2). Günümüzde, sifilisin tarama ve doğrulamasında kullanılan serolojik testler arasında *T. pallidum* hemaglütinasyon (TPHA), enzim immünoessey (EIA), kemilüminesans immünoessey (CIA) ve floresan treponemal antikor-absorpsiyon (FTA-ABS) gibi treponemal testler ve Venereal Disease Research Laboratory (VDRL) ve rapid plasma reagin (RPR) gibi non-treponemal testler vardır (3).

Sifilisin serolojik tanısında geleneksel olarak önce non-treponemal bir test kullanılır. Test reaktif olarak sonuçlanırsa, herhangi bir treponemal test kullanılarak doğrulaması yapılır (4,5). Bu konvansiyonel algoritmada özgüllük ve duyarlılığın düşük olması, yalancı pozitiflik, prozon olayı ve test sonucunun sübjektif olarak yorumlanması gibi sorunlarla karşılaşılmaktadır. Bu nedenle, son yıllarda sifilisin serolojik tanısında Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (4) ve European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (6) tarafından iki farklı ters algoritma önerilmiştir. CDC'nin ters algoritmasında tarama testi olarak kemilüminesans temelli treponemal test kullanılması ve bunun reaktif saptanması halinde non-treponemal bir testin uygulanması önerilmektedir (4). Uygulanan bu iki test sonucunun tutarsız bulunması halinde, başka bir treponemal testle doğrulanması gerekmektedir. ECDC'nin önerdiği ters algoritmada ise tarama amacıyla uygulanan treponemal testin reaktif olması halinde, doğrulama için ikinci bir treponemal test kullanılması önerilmektedir. Non-treponemal testler hastalık aktivitesi ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi amacıyla da kullanılmaktadır (6).

Yeni HIV infeksiyonu tanısı alan hastalarda sifilis taraması ya da sifilis olgularında HIV infeksiyonu taramasının yapılması önemlidir. HIV infeksiyonu ve sifilisin bulaşma yolları benzer olduğu için HIV ile infekte bireylerde sifilis koinfeksiyonu yaygın olarak görülmektedir (7). Sifilisin neden olduğu lezyonlar da HIV bulaşması riskini artırmaktadır (8). HIV infeksiyonu konak immün sisteminde baskılanmaya yol açarak sifilisin klinik seyrini de etkileyebilmektedir (9).

Çalışmamızda Ocak 2014-Aralık 2019 tarihleri arasında HIV tanısı alan olgularda sifilis koinfeksiyonu varlığının değerlendirilmesi ve aynı merkezde sifilisin serolojik tanısı için birbirini izleyen dönemlerde art arda kullanılmış olan konvansiyonel ve ters algoritmalarla elde edilen verilerin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntemler

Çalışmamız, Ocak 2014-Aralık 2019 arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa'da Cerrahpaşa Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği tarafından izlemi yapılan ve tanısı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda doğrulanmış HIV ile infekte olgularda gerçekleştirilmiştir. İstemleri, CDC (10) önerileri doğrultusunda, HIV tanı testiyle eşzamanlı olarak veya testi takiben yapılmış olan serolojik sifilis testlerinin sonuçları, geriye dönük olarak taranmış ve değerlendirilmiştir.

Doğrulaması yapılan HIV ile infekte hastaların izlem durumuyla ilgili klinik bilgiler, hasta dosyaları taranarak; demografik veriler ise Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi'nin İSHOP Doktor ve Laboratuvar Bilgilendirme Sistemi'nden elde edilmiştir.

Serum örneklerinde HIV taraması ELISA yöntemiyle yapılmış olup, tekrarlayan reaktif örnekler immünoblot yöntemiyle doğrulanmıştır. Western blot / "line immunoassay" testinde, CDC (10) ve Dünya Sağlık Örgütü (11) önerileri doğrultusunda, en az iki zarf protein bandı (sgp120/gp41 veya sgp105, gp36) veya en az bir zarf protein bandı (sgp120/gp41 veya sgp105, gp36) ile birlikte p24 antijen band varlığının olması tanıyı doğrulayıcı kriter olarak kabul edilmiştir. Belirtilenler dışında bandların saptanması belirsiz ("indeterminate"), band yokluğu ise negatif olarak kabul edilmiştir (12).

Serolojik sifilis tanısı için Ocak 2014-Haziran 2016 arasında konvansiyonel algoritma izlenmiş ve tüm serum örneklerine non-treponemal test olarak VDRL (Spinreact, Girona, İspanya), treponemal test olarak ise TPHA (Spinreact, Girona, İspanya) uygulanmıştır. Her iki testte de üretici firmanın önerilerine uyulmuştur. TPHA testinde 1/80 ve üzerinde saptanan serum titreleri pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Temmuz 2016'dan itibaren merkezimizde serolojik sifilis tanısı için CDC (10) ve ECDC (6) önerileri doğrultusunda ters algoritma uygulanmaya başlamıştır (Şekil 1). Bu amaçla 2016-2018 arasında treponemal test olarak açık tam otomatize sistemlere uygun Syphilis ELISA IgG (Vircell S.L., Granada, İspanya) kullanılarak EIA yöntemi; 2019 Ocak itibariyle ise tam otomatik kapalı sistemlere uygun Elecsys® Syphilis (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) kullanılarak CIA yöntemi uygulanmıştır. Her iki yöntemde de üretici firmaların önerilerine uyulmuştur.

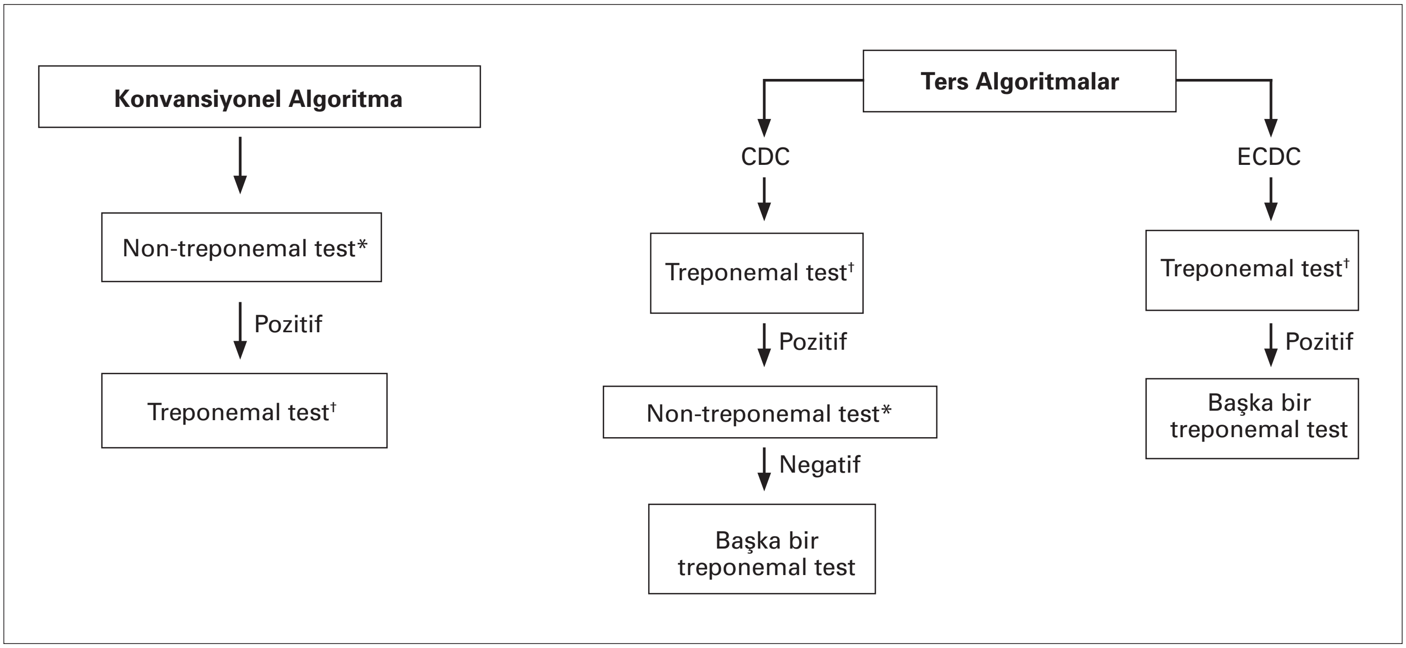
Bulgular

Ocak 2014-Aralık 2019 arasında İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Polikliniği tarafından izlemi yapılan ve tanısı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda doğrulanmış HIV-1 ile infekte 251 olgu saptanmıştır.

Konvansiyonel algoritmanın uygulandığı Ocak 2014-Haziran 2016 arasında HIV-1 infeksiyonu doğrulanmış 118 olgunun 98'inin serum örneklerine serolojik sifilis testi uygulanmıştır. Ters algoritmanın uygulandığı Temmuz 2016-Aralık 2019 döneminde ise serolojik sifilis testi HIV-1 infeksiyonu doğrulanmış 133 olgunun 97'sinin serum örneklerine uygulanmıştır (Tablo 1).

Sifilis tanısı için serolojik test yapılmak üzere serumları laboratuvara ulaşan toplam 195 hastanın 169 (%86.7)'u erkek, 26 (%13.3)'sı kadındır. Bu hastaların 21 (%10.7)'inin sifilis testlerinde pozitiflik saptanmıştır (Şekil 2).

Konvansiyonel algoritma dönemindeki 98 olgunun 5 (%5.2)'inde sifilis saptanmış olup, yaş ortalaması 37.02 bulunmuştur. Bu 98 olgunun 83 (%84.7)'ü erkek, 15 (%15.3)'i kadın iken, sifilis olduğu saptanan 5 olgunun tümü erkektir. Ters algoritma dönemindeki 97 HIV-1 ile infekte olgunun 16 (%16.5)'sında sifilis pozitifliği saptanmış ve yaş ortalaması 37.9 olarak bulunmuştur. Bu dönemdeki olguların 86



Şekil 1. Sifilisin serolojik tanısı için kullanılan konvansiyonel ve ters algoritmalar.
CDC: ABD Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri. ECDC: Avrupa Hastalık Önleme ve Kontrol Merkezi.

*Rapid plasma reagin (RPR), Venereal Disease Research Laboratory (VDRL).
†*Treponema pallidum* hemaglütinasyon (TPHA), enzim immünoessey (EIA), kemilüminesans immünoessey (CIA).

Tablo 1. HIV-1 İnfeksiyonu ve Sifilis Yönünden İzlenen Hastaların Algoritma Dönemlerine Göre Dağılımı

HIV-1 İnfeksiyonu ve Sifilis Olguları		**Ocak 2014-Haziran 2016**	**Temmuz 2016-Aralık 2019**
HIV ile İnfekte Olgular	Toplam hasta sayısı	118	133
	Yaş (ortalama)	36.23	37.45
	Cinsiyet	102 erkek	120 erkek
		16 kadın	13 kadın
Serolojik Sifilis Testleri Yapılan Olgular	Toplam hasta sayısı	98	97
	Sifilis-pozitif olanlar	5	16
	Yaş (ortalama)	37.2	37.9
	Cinsiyet	5 erkek	16 erkek

(%88.7)'sı erkek, 11 (%11.3)'i kadın olup, sifilis olduğu saptanan 16 olgunun tümü erkektir (Tablo 1).

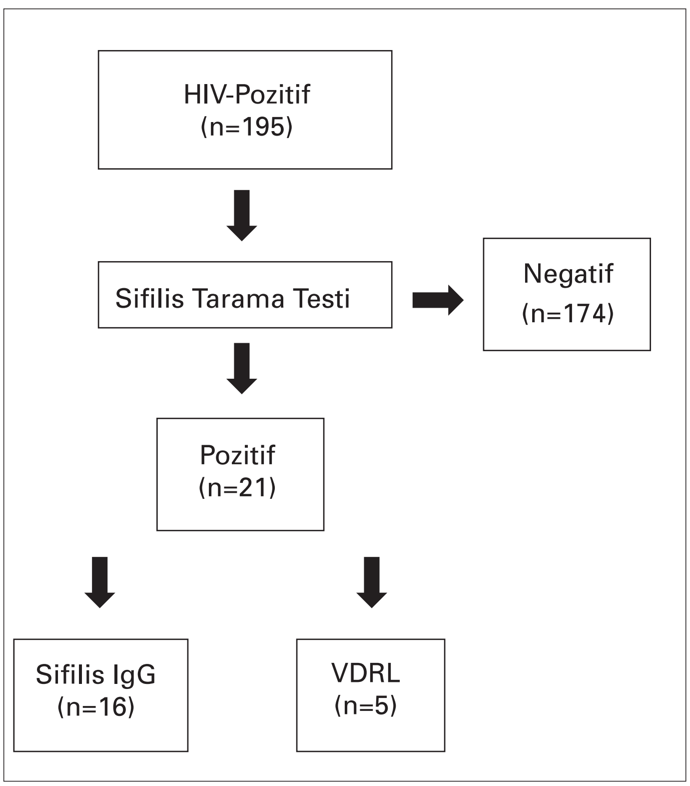
Sifilis IgG-pozitif olguların 13'ü, sifilis tanısını HIV infeksiyonuyla eşzamanlı olarak yapılan tarama testi sonucunda almış olup, diğer 3 olgunun sifilis testi negatif bulunmuştur. Bu hastalara, rutin takipleri sırasında deri döküntülerinin olması nedeniyle sifilis tarama testi yapılmış ve sifilis-pozitif oldukları saptanmıştır. 2014-2016 döneminde konvansiyonel algoritmayla VDRL testi pozitif bulunan 3 olgunun 2'si, sifilis tanısını, HIV infeksiyonu tanısı konduğu sırada almıştır. Bir olgu ise HIV infeksiyonu tanısını, deri döküntüleri nedeniyle başvurduğu Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı tarafından sifilis taraması pozitif bulunduktan sonra almıştır.

İrdeleme

T. pallidum ve HIV cinsel yolla bulaşan hastalık (CYBH) etkenleri olup, aynı konağı birlikte infekte edebilirler (13). Bu nedenle, HIV ile infekte bireylerin ilk ziyaretlerinde eşlik eden diğer CYBH'lerin varlığı açısından taranması önerilmektedir (14). Bu doğrultuda, çalışmamızda izlemi yapılan HIV ile infekte bireylerin %10.7'sinde sifilis saptanmıştır. Her ne kadar ülkemizde bu konuda sınırlı veri olsa da yapılan çalışmalar Tablo 2'de özetlenmiştir (15-21). Altuntaş Aydın ve arkadaşları (17)'nın yapmış olduğu çalışmada, HIV ile infekte bireylerde sifilis prevalansı %12.9 olarak saptanmış olup, olguların tamamı erkek hastalardan oluşmaktadır. 2018 yılında Türkiye'nin 16 ilinden 24 merkezin dahil olduğu bir çalışmada ise, HIV/sifilis koinfeksiyonu prevalansı %8 olarak saptanmıştır (19). Sarıgül ve arkadaşları (21) gerçekleştirdikleri çalışmada, üç yıllık dönemde yeni HIV infeksiyonu tanısı alan hastalarda sifilis birlikteliğini %25 olarak belirtmişlerdir. Hem çalışmamızda hem de yapılan diğer çalışmalarda HIV/sifilis koinfeksiyonunun erkek hastalarda daha sık görülmesi dikkati çekmektedir. Bu durumun son yıllarda HIV ile infekte erkeklerle seks yapan erkeklerin sayı-

Tablo 2. Ülkemizin HIV/Sifilis Koinfeksiyonuyla İlişkili Verileri

Yayın	Çalışma Dönemi	HIV İnfeksiyonu Sayı	Sifilis Koinfeksiyonu Sayı	(%)
Kaptan F *et al.* (15)	Ocak 1996-Haziran 2009	92	9	(9.8)
Özdemir B *et al.* (16)	Ocak 2000-Ocak 2015	144	1	(0.7)
Altuntaş-Aydın Ö *et al.* (17)	Ocak 2006-Nisan 2013	308	40	(12.9)
Sayan M *et al.* (18)	Haziran 2009-Şubat 2012	117	9	(7.6)
Sarıgül F *et al.* (19)	Ocak 2010-Nisan 2018	3641	291	(8)
Sayan M *et al.* (20)	Mart 2010-Mart 2015	1306	18	(1.4)
Sarıgül F *et al.* (21)	Haziran 2015-Ağustos 2018	384	97	(25)



Şekil 2. HIV ile infekte olgularda farklı iki algoritma dönemine ilişkin tanıya dönük test sonuçları.

sının hızla artmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca CDC'nin 2018 yılında yayımladığı raporda, HIV ile infekte homoseksüel ve biseksüel erkekler arasında sifilis prevalansının arttığı da bildirilmiştir (22). 78 HIV/AIDS olgusunun retrospektif olarak değerlendirildiği bir başka çalışmada ise iki olguda sifilis saptandığı bildirilmiştir (23).

Retrospektif verilerimizin sonucunda, 5 olgu konvansiyonel, 16 olgu ise ters algoritma izlenerek sifilis-pozitif saptanmıştır. Her ne kadar pozitiflik oranlarımız, algoritmaların karşılaştırılması için yeterli sayıda olmasa da ülkemizde gerçekleştirilen çalışmalarda, ters algoritmanın sifilis tanı kapasitesinin artırılmasına katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Nitekim, ülkemizden Sönmez (24)'in gerçekleştirdiği çalışmada, 342 serum örneği konvansiyonel ve ters algoritmayla değerlendirilmiş ve ters algoritmaların konvansiyonel algoritmaya kıyasla daha yüksek tanı etkinliğinin olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, her iki algoritmada da yalancı pozitifliğin olabileceği vurgulanmıştır. Benzer şekilde, Tong ve arkadaşları (25), 24 124 serum örneğini konvansiyonel ve ters algoritmayla araştırmış ve 2749'ünü pozitif olarak saptamıştır. Hem yalancı pozitiflik oranının düşük oluşu, hem de erken ve geç dönem olguları saptayabilmesi nedeniyle sifilis tanısında ters algoritmanın kullanılması önerilmektedir (26).

T. pallidum ve HIV'in birlikte bulaşması biyolojik bir fenomene (mukozal ülserasyon vb.) ya da riskli davranışa (korunmasız ilişki, çok partnerlilik vb.) bağlı olabilmektedir. Bu nedenle yeni HIV infeksiyonu tanısı almış hastalara sifilis tarama testi uygulanmasının yanı sıra, sifilis tarama testlerinin riskli davranış veya şüpheli klinik bulguları olan hastaların rutin takipleri sırasında da tekrarlanması gerekir. Çalışmamızda HIV ile infekte sifilis tanısı alan olguların 3'ünde HIV infeksiyonu tanısını almalarından çok sonra deri döküntülerinin ortaya çıkmasıyla sifilis tarama testi yapılmıştır. Ayrıca, sifilis tanısı olan bir hastada bu tanıyı takiben HIV tarama testi uygulanmış ve HIV ile infekte olduğu tespit edilmiştir. Bu durum HIV infeksiyonu ve sifilis birlikteliğinin daima akılda tutulması gerektiğini göstermektedir. Hastaların kan verme konusunda çekinceleri, sosyal güvence kısıtlılıkları, klinik izlemlerinin başka bir kurumda yapılması ve/veya HIV ile birlikte yaşamın getirmiş olduğu psikolojik sorunlardan dolayı, bu algoritmalarda kesintiler yaşanmaktadır. HIV infeksiyonu tanısı alan olguların tamamında izlem yapılabilmesi halinde HIV/sifilis koinfeksiyonu prevalansının daha yüksek oranlarda saptanabileceğini düşünmekteyiz.

Sifilis, eski çağlarda yüksek mortaliteyle seyreden ciddi bir infeksiyon hastalığıyken, artık kolayca tedavi edilebilir bir hastalıktır. CYBH'lerde, infeksiyon etkenlerinin birbiri için risk faktörü olduğu bilinmektedir. Her ne kadar akla önce HIV/sifilis birlikteliği gelse de klamidya infeksiyonu ve gonore de koinfeksiyon yönünden unutulmaması gereken hastalıklardır. Bu nedenle, bütün bu etkenlerin ulusal ve uluslararası rehberlerin önerileri doğrultusunda serolojik tanı ve izlemlerinin yapılması gerektiği kanısındayız.

Çıkar Çatışması
Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Sifiliz (Frengi) [İnternet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı [erişim 30 Kasım 2020]. https://sagligim.gov.tr/bulasici-hastaliklar/liste/679-sifilis-frengi-nedir.html.
2. Larsen SA, Steiner BM, Rudolph AH. Laboratory diagnosis and interpretation of tests for syphilis. *Clin Microbiol Rev.* 1995; 8(1): 1-21. [Crossref]
3. Aktaş G. Sifilisin serolojik tanısı. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg.* 2005; 35(1): 73-9.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Discordant results from reverse sequence syphilis screening--five laboratories, United States, 2006-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011; 60(5): 133-7.

5. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010; 59(RR-12): 1-110.
6. French P, Gomberg M, Janier M, *et al.* IUSTI: 2008 European Guidelines on the Management of Syphilis. *Int J STD AIDS*. 2009; 20(5): 300-9. [Crossref]
7. Lynn WA, Lightman S. Syphilis and HIV: A dangerous combination. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4(7): 456-66. [Crossref]
8. Quinn TC, Cannon RO, Glasser D, *et al.* The association of syphilis with risk of human immunodeficiency virus infection in patients attending sexually transmitted disease clinics. *Arch Intern Med*. 1990; 150(6): 1297-302. [Crossref]
9. Souza CF, Bornhausen-Demarch E, Prata AG, *et al.* Syphilis, leprosy, and human immunodeficiency virus coinfection: A challenging diagnosis. *Cutis*. 2013; 92(2): 71-6.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015; 64(RR-03): 1-137.
11. World Health Organization. WHO Guidelines for the Treatment of Treponema pallidum (syphilis) [İnternet]. Geneva: WHO [erişim 20 Haziran 2020]. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/249572/9789241549806-eng.pdf?sequence=1.
12. Dinç HÖ, Özbey D, Sirekbasan S, Gareayaghi N, Kocazeybek BS. İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi 2015-2018 dönemi HIV tarama ve doğrulama verilerinin seroepidemiyolojik değerlendirilmesi. *Ankem Derg.* 2019; 33(3): 89-94.
13. Potterat JJ. Does syphilis facilitate sexual acquisition of HIV? *JAMA*. 1987; 258(4): 473-4. [Crossref]
14. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV/AIDS Tanı Tedavi Rehberi 2019 [İnternet]. Ankara: Sağlık Bakanlığı [erişim 20 Haziran 2020]. https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/Bulasici-hastaliklar-db/hastaliklar/HIV-ADS/Tani-Tedavi_Rehberi/HIV_AIDS_Tani_Tedavi_Rehberi_Yeni.pdf.
15. Kaptan F, Örmen B, Türker E, *et al.* İnsan immün yetmezlik virüsü ile infekte 128 olgunun retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 2011; 31(3): 525-33. [Crossref]
16. Ozdemir B, Yetkin MA, Bastug A, *et al.* Evaluation of epidemiological, clinical, and laboratory features and mortality of 144 HIV/AIDS cases in Turkey. *HIV Clin Trials*. 2018; 19(2): 69-74. [Crossref]
17. Altuntaş Aydın Ö, Karaosmanoğlu HK, Sayan M, İnce ER, Nazlıcan Ö. Seroprevalence and risk factors of syphilis among HIV/AIDS patients in Istanbul, Turkey. *Cent Eur J Public Health.* 2015; 23(1): 65-8. [Crossref]
18. Sayan M, Willke A, Ozgunes N, Sargın F. HIV-1 subtypes and primary antiretroviral resistance mutations in antiretroviral therapy naive HIV-1 infected individuals in Turkey. *Jpn J Infect Dis*. 2013; 66(4): 306-11. [Crossref]
19. Sarigül F, Sayan M, İnan D, *et al.* Current status of HIV/AIDS-syphilis co-infections: A retrospective multicentre study. *Cent Eur J Public Health*. 2019; 27(3): 223-8. [Crossref]
20. Sayan M, Sargin F, Inan D, *et al.* HIV-1 transmitted drug resistance mutations in newly diagnosed antiretroviral-naive patients in Turkey. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2016; 32(1): 26-31. [Crossref]
21. Sarıgül F, Üser Ü, Öztoprak N. HIV/AIDS hastalarında sifilis koinfeksiyonu seroprevalansı ve risk faktörleri. *Klimik Derg.* 2019; 32(2): 161-4. [Crossref]
22. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance 2018 [İnternet]. Atlanta, GA: CDC [erişim 30 Kasım 2020] https://www.cdc.gov/std/stats18/syphilis2018/default.htm.
23. Akın H, Bölük G, Akalın H, *et al*. HIV/AIDS: 78 olgunun retrospektif analizi. *Klimik Derg*. 2012; 25(3): 111-6. [Crossref]
24. Sönmez C. Sifilis tanısında kullanılan RPR, TPHA test sonuçlarının ve tanı algoritmalarının değerlendirilmesi. *Türk Mikrobiyol Cemiy Derg*. 2018; 48(1): 72-7.
25. Tong ML, Lin LR, Liu LL, *et al.* Analysis of 3 algorithms for syphilis serodiagnosis and implications for clinical management. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(8): 1116-24. [Crossref]
26. Binnicker MJ, Jespersen DJ, Rollins LO. Direct comparison of the traditional and reverse syphilis screening algorithms in a population with a low prevalence of syphilis. *J Clin Microbiol*. 2012; 50(1): 148-50. [Crossref]